Aus dem Pathologischen Institut der Universität Rostock
(Direktor: Professor Dr. W. Fischer)

Untersuchungen über die Kerngrößen normaler, hypertrophischer und carcinomatöser Prostatae

Ein Beitrag zu dem Gesetz des Wachstums in konstanten Proportionen von Heidenhain

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde einer Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

eingereicht von

Horst Deysing
approb. Zahnarzt aus Neuruppin

Rostock 1935
Verlag Gustav Neumann, Rostock
Druck von Ernst Vetter, Rochlitz

Referent: Privatdozent Dr. W. Ehrich
Korreferent: Professor Dr. Elze

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Es ist schon lange bekannt, daß sich bei der Zellteilung Kern- und Zellplasma verdoppeln, indem nach jeder mitotischen Teilung die beiden Tochterzellen zur Größe der Mutterzelle heranwachsen. Diesen Vorgang hatte man bisher als eine biologische Selbstverständlichkeit angesehen und daher nach keiner Erklärung gesucht. Auch die wichtige Entdeckung der Kernplasmarelation durch Richard Hertwig änderte hieran kaum etwas. Erst als Heidenhain die Tatsache der Verdopplung mit der Kernplasmaregel in Zusammenhang brachte, ergaben sich neue Beziehungen, die schließlich in dem Gesetz des Wachstums in konstanten Proportionen ihren Ausdruck fanden.

Die Kernplasmarelation, nach der Kernmasse und Zellplasma in einem konstanten Verhältnis zu einander stehen, ist ausdrückbar durch die Formel $\frac{MK}{MP}$ = konstant. Teilt sich eine Zelle mitotisch, so läßt sich in der 2. Generation die Summe der Kern- und Plasmamassen gemäß der Kernplasmarelation und entsprechend oben erwähnter Verdopplung von Kern- und Zellplasma durch die Formel $\frac{2\,MK}{2\,MP}$ ausdrücken. Bei weiterer mitotischer Teilung der Tochterzellen erhalten wir für die 3. Generation den Quotienten $\frac{4\,MK}{4\,MP}$, für die 4. Generation $\frac{8\,MK}{8\,MP}$ usw. Es läßt sich also das Zellwachstum in Form einer geometrischen Reihe darstellen: $\frac{MK}{MP}, \frac{2\,MK}{2\,MP}, \frac{4\,MK}{4\,MP}, \frac{8\,MK}{8\,MP} \ldots$ und so weiter. In der Wachstumsformel Heidenhains sind demnach 2 konstante Proportionen enthalten, nämlich: 1. Innerhalb eines jeden Gliedes gilt die Kernplasmarelation (sog. „äußere" Relation), 2. von Glied zu Glied der Reihe erfolgt ein Wachstum in konstanten Proportionen im Sinne einer Verdopplung (sog. „innere" Relation). Eine Erklärung für dieses gesetzmäßige Verhalten sieht Heidenhain in seiner Protomerentheorie. Er nimmt an, „daß der Struktur des lebenden Plasmas in allen Teilen kleinste lebende, durch Teilung fortpflanzungsfähige Formelemente zugrunde liegen". Diese von Heidenhain als Protomeren bezeichneten kleinsten Lebenseinheiten müssen gemäß der Kernplasmaregel in ganz bestimmter Zahl vorhanden sein und sich bei der Zellteilung jedesmal gleichzeitig durch Spaltung verdoppeln.

Eine natürliche Folgerung aus der Protomerentheorie und der Kernplasmaregel war die Theorie der „inneren Teilung" (Heidenhain). Danach muß sich auch bei dem mikroskopisch nicht direkt kontrollierbaren Fall des Zellwachstums, bei dem Kern und Plasma sich von Generation zu Generation verdoppeln, ohne daß es zur Teilung der beiden Zellsysteme kommt (sog. „innere Teilung"), die Verdopplungsregel anwenden lassen.

Die Gültigkeit des Heidenhainschen Gesetzes wurde zuerst von Jacobj durch sehr sorgfältige und umfangreiche Messungen erwiesen. Sie

wurde in der Folgezeit durch Clara, Hertwig, Ehrich u. a. bestätigt. Jacobj wies auch als erster auf die Bedeutung von Kernmessungen für die Pathologie hin. Er forderte daher eine möglichst weitgehende volumetrische Untersuchung der Kerne aller Organe des menschlichen Körpers.

Da die Prostata bisher noch nicht gemessen wurde, bin ich gern der Anregung Dr. Ehrichs gefolgt, zunächst einmal an normalen Prostatae Kernmessungen vorzunehmen und sodann einige hypertrophische und carcinomatöse Drüsen zu untersuchen. Da die Prostata im Laufe des Lebens nicht unwesentliche morphologische Veränderungen durchmacht, möchte ich zunächst kurz auf ihren histologischen Bau eingehen und sodann die Prostatahypertrophie und das Prostatakarzinom einzeln besprechen.

Bau der Prostata

Die Prostata ist ein kastanienförmiges Organ, das den unteren Teil der Harnröhre umschließt und entwicklungsgeschichtlich aus dieser durch Einstülpung der Harnröhrenschleimhaut entstanden ist. Auf diesen Ursprung deutet auch der große Reichtum von glatten Muskelfasern im Stroma hin. Die Drüse besteht aus 30—50 Läppchen, die sich jeweils zu dritt in einem Ausführungsgang vereinigen (Stieve). Das Epithel ist zylindrisch, einschichtig, aber zweireihig. Die Zweireihigkeit ist durch einzelne hie und da, besonders bei engen Drüsenschläuchen, vorkommende Basalzellen bedingt. Das Epithel springt in Form von Leisten und Falten in das Lumen der Schläuche vor. Im Alter geht die Falten- und Leistenbildung beträchtlich zurück, und es findet sich dann häufig ein plattes oder kubisches Epithel.

Vor der Pubertät sind die Schläuche meist eng und infolge starker Vermehrungstendenz der Epithelzellen solide gebaut. Das Bindegewebe überwiegt zunächst das Parenchym bei weitem. Zellteilungen sind häufig.

Nach Eintritt der Pubertät sieht man überall gut ausgebildete Hohlräume mit reichlich abgestoßenen Epithelien, teilweise schon in lebhafter Sekretion. Das Verhältnis von Drüsenschläuchen zu Zwischengewebe ist ungefähr gleich. Die ursprünglich mehr kompakten Muskelzüge werden teilweise schon durch sich vermehrende und wuchernde Drüsenschläuche zu einem feinen Flechtwerk aufgespalten.

Beim Erwachsenen ist die Drüse überall von glatten Muskelfasern durchsetzt. Das Epithel bildet jetzt deutlich Falten und Leisten, die in die Hohlräume der Schläuche vorspringen. Es ist in engen und weiten Drüsenschläuchen im allgemeinen gleich zylindrisch gebaut, bisweilen besteht es aber auch aus einer ziemlich gleichmäßigen Lage kubischer bis platter Zellen ohne Falten und Leisten. In den weiteren Abschnitten sollen die Zellen wesentlich kleiner sein als in den engeren.

Beim Greise überwiegen schließlich die mit niedrigen platten bis kubischen Epithelien ausgekleideten Drüsenschläuche. Ein großer Teil der Drüsenschläuche ist von beträchtlicher Weite. Falten- und Leistenbildung ist weniger häufig. Die elastischen Fasern sind stark vermehrt.

Die Kerne sind nach Stieve im allgemeinen ganz gleichmäßig gebaut. Die Mehrzahl ist kugelrund mit einem längsten Durchmesser von 5—6 μ. Die

Basalzellenkerne sind wesentlich kleiner. Die länglichen Kerne der kubischen und polymorphen Zellen messen etwa 8—10 μ × 2—3 μ.

Bei alten Leuten ist das Epithel häufig mehrschichtig, und zwar überall gleichmäßig. Ist die Mehrschichtigkeit lokal beschränkt, so liegt meist eine regeneratorische Hyperplasie auf dem Boden einer Entzündung vor, worauf die häufig in der Umgebung zu findenden Rundzelleninfiltrate hinweisen. Die Wucherung geht in diesem Falle von den Basalzellen aus (Oberndorfer.). Unter denselben Bedingungen kann auch geschichtetes Plattenepithel auftreten, wahrscheinlich infolge einer besonderen Fähigkeit des Epithels, unter veränderten Bedingungen andersartiges Epithel zu bilden (Aschoff). Jedenfalls ändert sich bei diesen Epithelwucherungen nur der Epithelcharakter, zu einer geschwulstartigen Drüsenvermehrung kommt es nicht. Schließlich gibt es gutartige kleindrüsige und solide Epithelwucherungen, die histologisch einem echten Carcinom so ähnlich sind, daß man sie nur klinisch von echten Geschwulsten unterscheiden kann. Diese Wucherungen kommen besonders im höheren Alter vor.

Die sogenannte „Prostatahypertrophie"

Nach Simmonds ist eine Vergrößerung der Prostata im Alter als krankhaft zu betrachten. Ist die ganze Drüse gleichmäßig vergrößert, das Verhältnis von Epithel zu Zwischengewebe aber unverändert, so handelt es sich um eine einfache Hypertrophie infolge funktioneller Störungen (Entzündung, Arteriosklerose). Bei der echten Prostatahypertrophie ist die Vergrößerung keine allgemeine, sondern eine aus Knoten zusammengesetzte. Die echte Hypertrophie ist also eine „multizentrische", aber zu Knäueln zusammengefaßte Wucherung". Über ihren Ausgangspunkt gehen die Meinungen auseinander. Während sie die einen von den periurethralen Drüsen ableiten, nehmen die anderen eine mehr universelle Entstehung an. Die Knollen enthalten außer einem dem normalen ähnlichen Drüsenepithel reichlich glatte Muskelfasern. Das angrenzende normale Drüsengewebe ist meist atrophisch.

Die echte Prostatahypertrophie tritt am Ende des 5. Jahrzehntes auf. Ihre Ursache ist unbekannt.

Das Prostatacarcinom

Der Prostatakrebs ist ein ausgesprochener Alterskrebs. Er wird erst vom 6.—7. Jahrzehnt ab häufiger beobachtet. Die makroskopische Diagnose „Krebs" gilt als recht schwierig, besonders in jenen Fällen, in denen das Organ keinerlei Verwachsung oder Vergrößerung zeigt; vor allem aber in den am häufigsten vorkommenden Fällen, in denen der Krebs als scharf abgegrenzter knolliger Prostatatumor ganz dem Bilde eines gutartigen Adenoms entspricht. Die mikroskopische Diagnose ist durch die bereits erwähnten, in der senilen Prostata häufig vorkommenden atypischen Wucherungen erschwert. Die Diagnose „Carcinom" darf deshalb nur dann gestellt werden, wenn der Charakter der Wucherung ausgesprochen infiltrierend ist, wenn die Wucherungen nicht nur die Grenzen der hypertrophischen Knollen, sondern auch die normale Grenze des Organs überschreiten.

Material und Methode

Die von mir untersuchten Vorsteherdrüsen entstammen teils dem Sektionsmaterial und teils der Operationsmaterialsammlung des Rostocker Pathologischen Instituts. Da bei der Einbettung in Paraffin die Kerne leicht schrumpfen, wurden meine Präparate in Formalin fixiert und gefriergeschnitten. Die Färbung erfolgte mit Weigertschen Eisen-Haematoxylin, bei dem die Kerne besonders scharf hervortreten, während die Zellgrenzen ziemlich unsichtbar sind. Die Kernbilder wurden mit dem Edingerschen Zeichenapparat der Firma Winkel-Zeiß, Göttingen, in 2500facher Vergrößerung auf die mit einem weißen Bogen belegte Tischplatte projiziert und die Kernumrisse mit einem spitzen Bleistift nachgezeichnet. Es wurde der größte Kernquerschnitt gesucht, der als eingestellt galt, wenn die Konturen des Kernes überall gleichmäßig scharf hervortraten. Stets wurde eine systematische Zeichnung aller im Projektionsbild befindlicher Kerne vorgenommen und nur solche Kerne fortgelassen, die von der runden Form sehr stark abwichen, insbesondere sehr schmale, lange Kerne. Darauf wurden die beiden größten aufeinander senkrecht stehenden Durchmesser mit einer Schublehre gemessen, addiert, und die so erhaltenen Zahlenwerte zur 3. Potenz erhoben.

Um die Kerngrößen vergleichen zu können, habe ich die von Clara empfohlene Darstellung in Tabellenform gewählt. Die einzelnen Zahlenreihen geben die Summen der jeweils vorhandenen Kerngrößen an. Das erste und letzte Glied dieser Zahlenreihe bedeutet Anfang und Ende der Variationsbreite. Die am häufigsten vorkommende Kernklasse, die „Regelklasse", wurde durch Unterstreichung in Tabelle II besonders hervorgehoben.

Im ganzen wurden 9 normale Prostatae, 1 Fall von Hypertrophie und 2 Fälle von Carcinom untersucht.

Die Zahl der gemessenen Kerne betrug in jedem Fall etwa 1200.

Ergebnisse

Bevor ich auf die Ergebnisse eingehe, seien zunächst die histologischen Angaben über die von mir untersuchten Prostatae mitgeteilt.

Fall 1. Sekt. Nr. 302/35, 14 Jahre. Todesursache: Osteomyelitis.

Histologischer Befund: Die Drüsen sind völlig regelrecht gebaut und lassen keinerlei Abweichung von der Norm erkennen.

Fall 2. Sekt. Nr. 322/35, 17 Jahre. Todesursache: Herzinsuffizienz.

Histologischer Befund: Das Drüsengewebe ist gut entwickelt und durchaus normal gebaut. Im Lumen der Drüsenschläuche finden sich reichlich Sekret und abgestoßene Epithelien.

Fall 3. Sekt. Nr. 303/35, 18 Jahre. Todesursache: Lungenabszesse mit Empyem.

Histologischer Befund: Die Drüsen sind vollständig entwickelt und zeigen gut ausgebildete Hohlräume mit unverändertem Epithel.

Fall 4. Sekt. Nr. 328/35, 35 Jahre. Diagnose: Status nach Radikaloperation des linken Ohres und Eröffnung der linken Stirnhöhle.

Histologischer Befund: Es finden sich reichlich Drüsen von typischem Bau. Das Epithel ist nicht vermehrt. Verhältnis von Zwischengewebe zu Parenchym normal.

Fall 5. Sekt. Nr. 327/35, 49 Jahre. Todesursache: Ileus.

Histologischer Befund: Die Lumina der Drüsenschläuche sind etwas weit. Das Epithel ist gut entwickelt. In den Hohlräumen stellenweise corpora amylacea. Geringe Rundzelleninfiltrate und Fremdkörperriesenzellen vorhanden.

Fall 6. Sekt. Nr. 310/35, 52 Jahre. Todesursache: Tuberkulose, sekundäre Anaemie, Kreislaufinsuffizienz.

Histologischer Befund: Die Drüsenschläuche sind etwas erweitert, Epithelien deutlich vermehrt, wuchern aber normal. Knotenförmige Wucherungen sind nicht feststellbar. Im Protoplasma findet sich stellenweise gelbes Pigment.

Fall 7. Sekt. Nr. 325/35, 59 Jahre. Todesursache: Tuberkulose, komplette Lungenarterienembolie.

Histologischer Befund: Die Drüsenschläuche sind alle von gehöriger Weite. Epithelien sind nicht verändert.

Fall 8. Sekt. Nr. 336/35, 66 Jahre. Todesursache: Peritonitis. Kreislaufinsuffizienz.

Makroskopisch deutlich wahrnehmbare, etwa kleinapfelgroße Vergrößerung der Prostata mit sog. Mittellappenbildung und Balkenblase.

Histologischer Befund: Im Prostatagewebe findet sich eine Reihe Knoten aus regelrecht gebauten Drüsenschläuchen mit zum Teil etwas verdicktem Epithel. Keine charakteristische Prostatahypertrophie.

Fall 9. Sekt. Nr. 330/35, ungefähr 75 Jahre. Todesursache: Herdpneumonien.

Histologischer Befund: Die Drüsenschläuche sind deutlich vermehrt. In dem untersuchten Schnitt befinden sich eine Reihe deutlicher Knoten mit eng beieinander liegenden Drüsenschläuchen. Letztere liegen so dicht, daß kaum noch Zwischensubstanz zu erkennen ist. Sie setzen sich überall in die Nachbarschaft fort, so daß man den Eindruck eines Carcinoms hat. Auf der anderen Seite sind die Drüsenschläuche von auffallender Gleichmäßigkeit. Ob es sich um ein Carcinom handelt, oder ob eine der eingangs erwähnten gutartigen Wucherungen vorliegt, läßt sich nicht sicher entscheiden.

Fall 10. Sekt. Nr. 392/35, 61 Jahre. Diagnose: Prostatahypertrophie.

Histologischer Befund: Es findet sich hier eine einfache adenomatöse Prostatahypertrophie mit Drüsenwucherung und Drüsenvermehrung und geringen entzündlichen Infiltraten.

Fall 11. Sekt. Nr. 978/35, 70 Jahre. Diagnose: Prostatahypertrophie.

Histologischer Befund: Außer einer zystischen Erweiterung finden sich atypische Drüsenwucherungen nach Art eines Adenocarcinoms, außerdem geringfügige begleitende unspezifische Entzündung.

Fall 12. Sekt. Nr. 1002/35, 71 Jahre. Diagnose: Prostatahypertrophie.

Histologischer Befund: Es handelt sich hier um ein Carcinom der Prostata mit vielfachen unregelmäßigen, infiltrierenden Drüsenwucherungen bei gleichzeitig bestehender glandulärer Hyperplasie.

Tabelle II

Die Werte der Tab. I gruppenförmig zu je vieren zusammengezogen

		Normale Prostata							Geringe knotige Hypertrophie		Hochgrad. knot. Hypertrophie	Carcinom	
	Nummer der Fälle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Alter:	14 J.	17 J.	18 J.	35 J.	49 J.	52 J.	59 J.	66 J.	75 J.	61 J.	70 J.	71 J.
T=4r	V=T³	Anzahl der Kerne:											
15,75	3933	17	—	—	1	—	—	1	1	2	—	—	—
17,75	5622	74	—	1	4	—	2	5	7	8	2	—	—
19,75	7737	170	9	10	23	15	12	24	29	22	4	—	—
21,75	10325	237	51	36	77	34	55	114	73	84	28	—	—
23,75	**13436**	**283**	172	126	226	98	108	237	165	170	50	2	—
25,75	16117	243	**351**	226	**324**	170	216	**312**	223	265	83	25	—
27,75	**21416**	158	**314**	**319**	**305**	**216**	**241**	**306**	**316**	**280**	**94**	66	—
29,75	26380	64	157	220	198	**249**	216	192	234	203	102	190	—
31,75	32059	21	89	145	105	151	179	64	122	107	141	351	1
33,75	**38500**	4	28	78	32	101	86	31	59	47	**192**	**483**	2
35,75	**45751**	3	6	26	12	40	48	9	21	15	**211**	**456**	11
37,75	53859	1	—	10	4	15	16	2	11	11	170	204	29
39,75	62874	—	—	6	1	1	9	—	5	1	92	74	40
41,75	72843	—	—	2	—	1	—	—	—	—	29	24	68
43,75	83814	—	—	4	—	—	—	—	—	—	6	16	113
45,75	**95834**	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	2	**152**
47,75	**108953**	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	**177**
49,75	**123237**	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	**171**
51,75	**138696**	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	**191**
53,75	155398	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	110
55,75	173389	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	98
57,75	192719	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	29
59,75	213434	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	14
61,75	245569	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	9
63,75	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2

Die Ergebnisse meiner Messungen sind in Tabelle I und II niedergelegt. Da das Epithel der ausführenden Gänge wie das der eigentlichen Drüsen ähnlich wie in den Ductus lactiferi und Acini der Mamma als gleichartig anzusehen ist und auch meine Kernmessungen keine Unterschiede ergaben, habe ich von einer gesonderten Darstellung Abstand genommen. Ebenso habe ich die Kerngrößen weiter und enger Drüsenabschnitte gemeinsam dargestellt, da auch bei diesen keine Unterschiede hervortraten. Schließlich habe ich mich auch vergeblich bemüht, Unterschiede zwischen der Innen- und Außendrüse aufzudecken. Damit stimmt die Angabe Stieves überein, nach der es keinem Zweifel unterliegen kann, „daß wir es hier nur mit verschiedenen Zuständen einer und derselben Zellart zu tun haben, nicht aber etwa mit zwei ganz verschiedenen Zellformen, die uns das Recht geben, zwei verschiedene Arten von Drüsenschläuchen, eine Innendrüse und eine Außendrüse, zu unterscheiden".

Betrachten wir zunächst die Kerngrößen normaler Prostatae von der Pubertät bis zum 59. Lebensjahr (Fall 2—7), so läßt sich feststellen, daß ihre Variationsbreite, wie aus der Tabelle ersichtlich, in allen Fällen annähernd dieselbe ist. Die kleinsten Durchmesser liegen bei T =16, die größten ungefähr bei T = 38. Aber auch innerhalb der Variationsbreite findet sich kein regelloses Durcheinander von Kerngrößen, sondern ein allmähliches An- und Absteigen der Häufigkeitszahlen zu einem Häufigkeitsmaximum, das bei sämtlichen Fällen sowohl der häufigsten als auch der untersten Zellklasse entspricht. Diese von Jacobj als „Regelklasse" bezeichnete Zellklasse ist also gleichzeitig die Grundklasse. Sie liegt bei T = 28 oder V = 22000 (Tabelle II). Bei Betrachtung der Tabelle I ist außerdem ein zweites Maximum eben erkennbar, und zwar bei der doppelten Kerngröße der Regelklasse. Wir können somit feststellen, daß in normalen Prostatae zwischen der Pubertät und dem 59. Lebensjahr mindestens zwei Kerngrößen vorkommen, daß sich diese nach dem Gesetz des Wachstums in konstanten Proportionen richten und daß die Regelklasse während dieser Lebensalter eine konstante Größe aufweist. Die Konstanz der Regelklasse stimmt bestens mit der Tatsache überein, daß die Prostata eine in dieser Zeit ständig und gleichmäßig produzierende Drüse ist.

Wenden wir uns nun unserer normalen Prostata vor der Pubertät zu, so ist ersichtlich, daß die Kerne hier bedeutend kleiner sind. Die Regelklasse liegt bei T = 24 oder V = 13800 (Tabelle II). Auch hier ist ein zweites, etwa doppelt so großes Maximum erkennbar (Tabelle I). Da die Regelklasse in diesem Fall nur um 37% kleiner ist als die Regelklasse erwachsener Prostatae, kann es sich nicht um eine kleinere Kernklasse der gleichen Wachstumsproportion handeln, d. h. die Regelklasse der erwachsenen Prostatae kann nicht durch Verdopplung der Regelklasse der kindlichen Prostata entstanden sein. Es ist vielmehr anzunehmen, daß die Zellen während der Pubertät eine Schwellung durchmachen, ganz analog der Schwellung der Mammazellen in funktionell revolutionären Zeiten. Damit stimmt die Angabe Stieves überein, nach der die Prostata während der Pubertät eine ungemein rasche Entwicklung durchmacht.

Betrachten wir nun unsere hypertrophischen Prostatae (Tabelle I und II), so ist zunächst festzustellen, daß in den beiden Sektionsfällen (Fall Nr. 8 und 9), in denen nur eine geringe Hypertrophie vorlag, die Kerngrößen die gleichen sind wie in normalen erwachsenen Prostatae. Weiter ergibt sich, daß die Kerne der geschwulstartig wachsenden Zellen in Fall 9, bei dem die histologische Diagnose unsicher war, ebenfalls die gleiche Größe besitzen wie die normaler Zellen. Da bisher keine Carcinome bekannt geworden sind, deren Kerne nicht doppelt oder viermal so groß waren wie die normalen Kerne, muß gefolgert werden, daß es sich hier um einen jener Fälle handelt, in denen geschwulstähnliche Zellen auftreten, die aber keinen echten Geschwulstcharakter besitzen. Vergleichen wir nun die Kerngrößen unserer hochgradig hypertrophischen Prostata (Fall 10) mit denen normaler Drüsen, so sehen wir, daß die Variationsbreite der Kerne zwar annähernd dieselbe geblieben ist, daß die Regelklasse sich aber verdoppelt hat (T = 36, V = 46600). Außerdem ist ein weiteres Maximum erkennbar, dessen Größe mit der Regelklasse normaler Prostatae übereinstimmt. Auf

die Bedeutung dieses wichtigen Befundes werde ich später im Zusammenhang mit meinem Carcinombefund zurückkommen.

Betrachten wir schließlich die Kerngrößen unserer Prostatakrebse (Tabelle I und II), so sehen wir, daß auch diese deutliche Häufigkeitsmaxima erkennen lassen. Während in Fall 11 die Regelklasse doppelt so groß ist wie die normaler Prostatae, ist sie im Fall 12 viermal so groß. Diese Werte stimmen somit bestens mit den bisher gefundenen Werten bei Carcinomen überein (siehe später). Da die Regelklasse in Fall 12 auch doppelt so groß ist wie die Regelklasse bei unserem Fall von hochgradiger Prostatahypertrophie, liegt der Gedanke nahe, daß dieser Krebs auf dem Boden einer Hypertrophie entstanden ist. Ein Charakteristikum aller Krebse, die Polymorphie der Kerne, tritt, wenigstens auch in Fall 12, deutlich in Erscheinung Die Variabilität der Kerngrößen ist beträchtlich erhöht, und zwar nicht nur die Gesamtvariabilität, sondern auch die der Regelklasse.

Besprechung

Auf die Ergebnisse meiner Untersuchungen an normalen Prostatae brauche ich nicht noch einmal einzugehen, da sie theoretisch nichts neues bringen. Wohl aber ist es von Interesse, meine Befunde bei Prostatahypertrophie und Prostatacarcinom mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen zu vergleichen. Wie zuerst Arndt gezeigt hat, ist die Leberhypertrophie bei Lebercirrhose 1. dadurch gekennzeichnet, daß sich die Variationsbreite der einkernigen Zellen nach rechts verschiebt, d. h. daß neben den gewöhnlichen Zellklassen (K_{1-4}) größere Klassen (K_8 u. $_{16}$) auftreten und 2. dadurch, daß die Zahl der größeren Kerne auf Kosten der kleineren zunimmt. Während er in einer normalen Leber bei den einkernigen Zellen die Zusammenstellung

$$K_1 = 70\%,\ K_2 = 19\%,\ K_3 = 11\%$$

erhob, fand er in zwei cirrhotischen Lebern die Zusammensetzung

$$K_1 = 38\%,\ K_2 = 29\%,\ K_4 = 27\%,\ K_8 = 4\%,\ K_{16} = 2\%,$$
$$K_1 = 43\%,\ K_2 = 35\%,\ K_4 = 13\%,\ K_8 = 9\%.$$

Vergleichen wir diese Befunde mit den Ergebnissen meiner Messungen, so finden sich ganz ähnliche Verhältnisse. In meinen normalen Prostatae fand ich die durchschnittliche Zusammensetzung

$$K_1 = 83\%,\ K_2 = 17\%$$

und bei meinem Fall von Prostatahypertrophie

$$K_1 = 30\%,\ K_2 = 68\%,\ K_4 = 2\%.$$

Während die Zahl der größeren Kerne ($_{2-16}$) bei Arndt um 27—32% zugenommen hatte, betrug die Zunahme bei mir 53%. Daß bei mir die Zunahme stärker ist als bei Arndt, ist nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, daß eine hochgradige Prostatahypertrophie einen sehr viel höheren Grad von Hypertrophie aufweist als eine gewöhnliche Lebercirrhose. Ich glaube, daß diese Befunde sehr deutlich zeigen, daß es sich bei der Prostatahypertrophie tatsächlich um eine Hypertrophie handelt und nicht um ein Adenom, wie Heiberg angenommen hat. Denn wie die Messungen ergeben haben, handelt es sich hier um echtes Wachstum in den Proportionen des Heidenhainschen Wachstumsgesetzes und nicht um eine Abartung, ein

Wachstum außerhalb der Wachstumsproportionen, wie es bisher bei allen untersuchten Adenomen gefunden ist (Leberadenome Arndt; Speicheldrüsenadenome Stapel; Mammaadenome Pentz). Nur so erklärt es sich auch, daß geringe Hypertrophien, wie man sie fast regelmäßig bei älteren Männern findet und wie sie in unseren Fällen 8 und 9 vorgelegen haben, noch keine deutliche Abweichung in ihren Kerngrößen erkennen lassen. Erst bei zunehmender Hypertrophie treten diese deutlich hervor, um in ganz hochgradigen Fällen Werte wie in dem hier besprochenen Fall zu ergeben.

Wenden wir uns nun den Carcinomen zu, so ist zunächst festzustellen, daß in allen mit der variationsstatistischen Methode bisher untersuchten Krebsen eine Verdopplung und in seltenen Fällen auch eine Vervierfachung sämtlicher Kerngrößen gefunden worden ist (Zungenkrebs Schmitz; Leberkrebse Arndt; Tonsillenkrebse Kendziorra; Speicheldrüsenkrebse Stapel; Mammakrebse Drücke). Ganz der gleiche Befund ergibt sich bei unseren beiden Prostatakrebsen, und zwar in Fall 11 eine Verdopplung und in Fall 12 eine Vervierfachung. Wie aus Tabellen I und II hervorgeht, unterscheidet sich die Verdopplung in Fall 11 von der Verschiebung bei der Prostatahypertrophie in Fall 10 dadurch, daß ein Maximum in Höhe der normalen Regelklasse, die hier gleichzeitig die Grundklasse ist (vgl. S. 12), nicht erkennbar ist. Es hat hier vielmehr ein Umschlag in ein höheres Niveau stattgefunden, eine Verdopplung sämtlicher Kerngrößen, wie das für Krebse charakteristisch ist (Schmitz). Ähnlich liegen die Dinge in Fall 12, wo auch in Höhe der Regelklasse der Prostatahypertrophie ein Maximum nicht hervortritt. Da die Prostatahypertrophie zu den hochgradigsten Hypertrophien gehört, die es überhaupt gibt, und da unsere Hypertrophie in Fall 10 eine ganz hochgradige Prostatahypertrophie war, kann angenommen werden, daß sich Hypertrophien auch in hochgradigen Fällen durch ihre Kerngrößen stets von Carcinomen unterscheiden. Damit bestätigt sich aufs neue die fundamentale Bedeutung der Kerngrößen für das Wachstumsproblem.

Zusammenfassung

1. Die Kerngrößen normaler Prostata nach der Pubertät sind konstant. Die Regelklasse liegt bei $2r = 6{,}1\,\mu$.

2. Vor der Pubertät sind die Kerne wesentlich kleiner.

3. Bei zunehmender Prostatahypertrophie tritt neben den gewöhnlichen 2 Kernklassen (K_1 und K_2) eine dritte Kernklasse auf (K_4) und nimmt die Zahl der größeren Kerne auf Kosten der kleineren zu. Da es sich hier um eine bloße Verschiebung der Kernzahlen in den Klassen der Wachstumsproportionen handelt und nicht um ein Wachstum außerhalb der Proportionen, kann geschlossen werden, daß es sich bei der Prostatahypertrophie tatsächlich um eine Hypertrophie und nicht um ein Adenom handelt.

4. In Prostatacarcinomen sind sämtliche Kerngrößen verdoppelt und vervierfacht. Es liegt daher ein Umschlag in ein höheres Niveau und nicht eine bloße Verschiebung wie bei der Prostatahypertrophie vor. Krebse sind daher auch von hochgradigen Hypertrophien durch ihre Kerngrößen zu unterscheiden.

Schrifttum

Arndt, G.: Kernstudien zur Untersuchung von Regeneration und Geschwulstbildung.
Zeitschr. f. Krebsforschung 1934.

Drücke, H.: Über die Kerngrößen der Epithelien bei Mammacarcinom.
Inaugural-Dissertation Rostock 1935.

Ehrich, W.: Das Gesetz des Wachstums in konstanten Proportionen bei Wachstumsstörungen.
Zentrbl. f. Path. (im Druck).

Heidenhain, G.: Über die Grundlagen einer synthetischen Theorie des tierischen Körpers.
Klin. Wochenschrift 1925.

Heiberg, K.: Die Grundlage der Geschwulstlehre.
Kabitzsch, Leipzig 1933.

— Studien über Hautepithel-Atypien beim Krebs und Granulationsgewebe und die diagnostische Verwendung der Kerngrößen.
Virchow's Archiv 234. 1921.

— Maß und Zahl im Zelleben.
Thiem, Leipzig 1934.

Jacobj, W.: Über das rhythmische Wachstum der Zellen durch Verdopplung ihres Volumens.
Roux' Archiv 106. 1925.

— Die Kerngrößen der männlichen Geschlechtszellen beim Säugetier in bezug auf Wachstum und Reduktion.
Ztschr. f. Anat. u. Entwicklungsgeschichte 81. 1926.

— Volumetrische Untersuchung an den Zellkernen des Menschen und das allgemeine Problem der Zellkerngröße.
Anat. Anz. Erg. H. 72, 1931.

Kendziorra, E.: Über die Kerngrößen einiger Tonsillengeschwülste.
Inaugural-Dissertation Rostock 1935.

Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.

Pentz, W.: Über die Kerngrößen der Epithelien bei zystischer Entartung und Fibroadenom der Mamma.
Inaugural-Dissertation Rostock 1935.

Schmitz, W.: Das Gesetz des Wachstums in konstanten Proportionen in Beziehung zum Krebsproblem.
Ztschr. f. Krebsforschung. 1934.

Stapel, E.: Über die Wachstumsproportionen einiger Speicheldrüsengeschwülste.
Ztschr. f. Krebsforschung (im Druck).

Stieve: Handbuch der mikroskopischen Anatomie. (v. Möllendorff.)

Ich möchte auch an dieser Stelle Herrn Privatdozenten Dr. Ehrich für die Stellung des Themas und seine freundliche Unterstützung bei der Ausarbeitung desselben meinen herzlichen Dank aussprechen. Desgleichen danke ich Herrn stellvertr. Direktor Professor Dr. Böhmig für die Überlassung eines Arbeitsplatzes.

Lebenslauf

Ich, Horst, Arthur, Hermann Deysing, wurde am 13. Oktober 1909 als Sohn des Referendars Arthur Deysing und seiner Ehefrau Selma geb. Madsack in Posen geboren.

In Strelnow, einer kleinen Stadt der Provinz Posen, die bald darauf meine neue Heimat wurde, verlebte ich das erste Jahrzehnt meines Lebens. Ostern 1917 kam ich auf die dortige höhere Knabenschule und besuchte sie bis zu ihrer Schließung durch die Polen im Herbst 1919. Danach war ich vorübergehend Gastschüler des Realgymnasiums zu Thorn.

Schließlich konnte ich Ostern 1921 in die Sexta des Friedrich - Wilhelm - Gymnasiums in Neuruppin eintreten. Ostern 1931 machte ich dort mein Abiturium und wandte mich dann dem Studium der Zahnheilkunde zu. Meine Studienzeit verbrachte ich in Rostock, mit Ausnahme eines Semesters (S/S. 1932), das ich in Königsberg studierte. Im Frühjahr 1933 bestand ich das Physikum und im Frühjahr 1935 das zahnärztliche Staatsexamen.